UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1956-1957 – N° 62

Accident Thérapeutique par la Phénylbutazone

(Thrombose artérielle, gangrène, agranulocytose plasmocytose)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 27 Mai 1957

par

Docteur Raoul BALDENBERGER

Né le 3 Mars 1931 à MORHANGE (Moselle)

Élève de l'École Principale du Service de Santé de la Marine et de la France d'Outre-Mer

Examinateurs de la Thèse

MM. AUBERTIN, professeur, *président*
De GRAILLY, professeur
LENG-LÉVY, agrégé
LAVIGNOLLE, agrégé
} *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMMARCELLI FRÈRES
80 bis, Cours de l'Argonne

1957

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1956-1957 — N° 62

Accident Thérapeutique par la Phénylbutazone

(Thrombose artérielle, gangrène, agranulocytose plasmocytose)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 27 Mai 1957

par

Raoul BALDENBERGER

Né le 3 Mars 1931 à MORHANGE (Moselle)

Élève de l'École Principale du Service de Santé de la Marine et de la France d'Outre-Mer

Examinateurs de la Thèse { MM. AUBERTIN, professeur, *président*; De GRAILLY, professeur; LENG-LÉVY, agrégé; LAVIGNOLLE, agrégé } *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMMARCELLI FRÈRES
80 bis, Cours de l'Argonne

1957

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE, PORTMANN
DOYEN : M. SIGALAS. — ASSESSEUR : M. TAYEAU

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS BEAUVIEUX, CREYX, MAURIAC.

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	DE GRAILLY
	BROUSTET
Clinique chirurgicale	PAPIN
	MASSÉ
Clinique d'accouchements	M. RIVIÈRE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	LÉGER
Anatomie	DUFOUR
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIECHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	MASQUELIER
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN

	MM.
Zoologie et parasitologie	SIGALAS
Pathologie générale et expérimentale	SARIC
Clinique ophtalmologique	BESSIÈRE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique médicale et des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	MORETTI
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	G. PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	F.-J. TRAISSAC
Hydrologie thérapeutique et climatologie	DUBARRY
Carcinologie	LACHAPÈLE

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL :

M. BLANQUET (Section Pharmacie)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. MAHON (Obstétrique), PAUTRIZEL (Parasitologie), Mlle ROUGIER (Physiologie), M. MOUSTARDIER (Bactériologie)
M. CAZAUX, Pharmacie (3e Section)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Anatomie	RIGAUD
	CABANIE
Biochimie médicale	NEUZIL
Pathologie expérimentale	FAURE
Physique médicale	DUHAMEL

	MM.
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE
	ROMAIN
Pharmacie (2e Section)	QUILICHINI

CHARGE DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ :

M. STOLL (Histologie), MARQUEVIELLE (Biochimie médicale)

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	BERGOUIGNAN
	LENG-LÉVY
	LAVIGNOLLE
	MARTIN-DUPONT
	DAVID-CHAUSSE
	J. RIVIÈRE
Chirurgie générale	LAUMONIER
	CHAVANNAZ
	VILLAR
	TINGAUD
	DEPAULIS
	DARMAILLACQ

	MM.
Obstétrique	CHASTRUSSE
	FAUGÈRE
Ophtalmologie	CORCELLE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
	M. PORTMANN
Dermatologie et shyphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE
Odonto-stomatologie	BENOIT
Urologie	LANGE
Neurologie et psychiatrie	BLANC
Pneumo-phtisiologie	FREOUR

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER
Accouchements	CHASTRUSSE
	FAUGÈRE
Puériculture	VERGER
	PÉRY
Législation pharmaceutique	COUSTOU
Cryptogamie	LAUBIE
Obstétricie sociale	MAHON
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE
Chimie biologique analytique	NIVET
Chimie analytique	BABIN
Pathologie chirurgicale	VILLAR
	CHAVANNAZ
	TINGAUD
	LAPORTE
	DARMAILLACQ

	MM.
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Physiologie	Mme LINQUETTE
Toxicologie et Hygiène	Mlle LARCEBAU
Phytopharmacie	CORTESI
Droit médical international	AUBY
Médecine légale	L'ÉPÉE
Séméiologie médicale	RIVIÈRE J.
Séméiologie chirurgicale	DEPAULIS
Embryologie	STOLL
Pathologie médicale	BERGOUIGNAN
	LENG LÉVY
	LAVIGNOLLE
	DAVID-CHAUSSE
	RIVIÈRE
	MARTIN-DUPONT

Le Secrétaire principal de la Faculté : GAYRAUD

Par délibération du 5 Août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MON PERE

A MA MERE

Puisse cet ouvrage ne pas leur paraître indigne de la bonté et de l'affection qu'ils m'ont témoignees.

A MON EPOUSE

Qui a vu avec amour l'élaboration de cet opuscule.

A MES BEAUX-PARENTS

A MES FRERES

A MES CAMARADES CIVILS ET MILITAIRES

Au Médecin-Lieutenant des T.C. Georges SCHOLLHAMMER

En témoignage d'amitié.

A Monsieur R. VEAUX

Interne des Hôpitaux

Qui nous a été d'un grand secours dans nos recherches bibliographiques et dans l'achèvement de cette thèse. Puissions-nous conserver et son amitié et le souvenir de sa sympathique collaboration.

A Monsieur le Docteur DUPASQUIER

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre reconnaissance.

A NOS MAITRES DES FACULTES DE MEDECINE
ET DES HOPITAUX
DE STRASBOURG ET DE BORDEAUX

A NOS PROFESSEURS
DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE

A Monsieur le Médecin Général de 2e Classe P. LAHILLONNE

Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé.
de la Marine et de la France d'Outre-Mer
Médecin des Hôpitaux Maritimes
Commandeur de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre 1939-1945
Officier du Mérite Maritime

A Monsieur le Médecin en Chef de 1re Classe CONSTANS

Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et de la France d'Outre-Mer
Spécialiste des Hôpitaux Maritimes
Officier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre 1939-1945

A NOS JUGES :

Monsieur le Docteur LAVIGNOLLE

Agrégé de Médecine Générale

Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Docteur J. LENG-LEVY

Agrégé de Médecine Générale

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

Croix de Guerre

Officier de l'Ordre de la Libération

King's Medal for courage in the cause of freedom

Chevalier des Palmes Académiques

Nous lui devons et le sujet et les idées maîtresses de cet ouvrage.

Nous nous sommes efforcés, dans la mesure de nos moyens, de rester fidèles à sa pensée. Nous conserverons le précieux souvenir de sa bienveillance et de son brillant enseignement.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre respectueuse admiration.

Monsieur le Professeur De GRAILLY

Professeur de Clinique Médicale

Médecin des Hôpitaux

Membre Correspondant de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris

Médecin de la Fondation Bergonié (Centre Anticancéreux)

Chevalier de la Légion d'Honneur

Chevalier de l'Ordre de la Santé Publique

Officier des Palmes Académiques

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur E. AUBERTIN

Professeur de Clinique Médicale et des Maladies Infectieuses

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

Croix de Guerre 1914-1918

Officier des Palmes Académiques

Chevalier de l'Ordre de la Santé Publique

Qui nous a fait l'honneur de bien vouloir accepter la présidence de cette thèse.

Autant que son enseignement magistral, nous avons admiré en lui la plus haute conscience professionnelle.

Nous le prions de bien vouloir trouver ici l'expression de notre gratitude, de notre admiration et de notre respect

INTRODUCTION

Découverte en 1949, utilisée en thérapeutique dès 1951, la phénylbutazone ne devait pas tarder à susciter dans la littérature, tant par ses propriétés thérapeutiques, que par les accidents qu'elle a pu provoquer, de nombreuses publications.

L'un des accidents les plus graves dus à ce médicament est certainement l'agranulocytose. Plus d'une trentaine d'observations en ont déjà été publiées.

Nous devons à notre maître, Monsieur le Professeur Agrégé LENG-LEVY, qui nous a fait l'honneur de nous confier cette thèse et qui a bien voulu nous communiquer une observation personnelle, le privilège d'ajouter un nouveau cas à cette liste.

OBSERVATION

M. Bl... Alfred, âgé de 50 ans, sans antécédents notables, présentait depuis avril 1956, un syndrome dyspeptique, évoquant un ulcère gastroduodénal; il se plaignait d'arthralgies et de rachialgies variables et fugaces, calmées par l'aspirine ou régressant spontanément. Son état général était médiocre. Après une radiographie normale de l'estomac, son médecin décidait d'avoir recours à la Phénylbutazone.

Le samedi 30 juin 1956, une première injection était faite avec les précautions d'asepsie nécessaires. Le 3 juillet, la 2e injection était suivie d'une violente douleur dans la fesse gauche. On ne constatait pas de coloration anormale, mais on notait une adénopathie inguinale.

Une heure après, apparaissait un placard rougeâtre, siégeant à la cuisse gauche, s'étendant pendant une heure ou deux heures, puis se stabilisant. La douleur locale était intense. Dans les heures suivantes, le malade se plaignait d'une sensation de pesanteur hypogastrique et de dysurie. Il signalait une poussée hémorroïdaire.

Le 4 juillet, le malade, fébrile, était hospitalisé à Barbezieux (Charente). A partir du 6 juillet, il recevait quotidiennement 2.000.000 unités de Pénicilline, 1 gr. de Streptomycine et 3 gr. de Tifomycine. Le 7 juillet, une numération sanguine révélait une anémie légère à 3.680.000 et une leucopénie à 3.800. Le 9 juillet, un nouveau contrôle faisait découvrir une granulopénie à 7 %. Les docteurs Cardinaud et Gourmelon faisaient alors appel au Professeur Agrégé Leng-Lévy, qui décidait un transfert d'urgence dans son service à l'Hôpital St-André de Bordeaux.

A l'entrée, le malade est très amaigri. Son état général est mauvais, son faciès est celui d'un intoxiqué. L'examen révèle une

tuméfaction couvrant la région inguinale, la fesse et la partie interne de la cuisse gauches, douloureuse spontanément et à la palpation. Les téguments, rouge vif, sont à ce niveau, le siège d'une infiltration limitée par un bourrelet, étendu en haut jusqu'au flanc gauche, et en bas, jusqu'au genou. A la face interne de la cuisse gauche, on note quelques phlyctènes à contenu séro-sanglant. Les pouls fémoral, tibial postérieur et pédieux sont perçus normalement des deux côtés.

Le 11 juillet, la numération leucocytaire montre une leucopénie à 1.600 avec agranulocytose totale. Les globules blancs sont presque exclusivement des lymphocytes. La thrombo-cytopénie est extrême. Le 14, la température monte à 39°5. Le malade est très asthénique. Au niveau du triangle de Scarpa gauche est apparue une zone noirâtre, nettement limitée, d'allure escarotique. Des foyers pulmonaires infectieux sont découverts à la base droite. La leucopénie est à 1.200. Un examen de la moelle sternale montre une lignée rouge qualitativement et quantitativement normale.

La lignée granulocytaire a pratiquement disparu. On note de très rares myélocytes et promyélocytes.

La moelle est le siège d'une intense réaction plasmocytaire. On remarque un assez grand nombre d'hémohistioblastes et de cellules réticulaires. Le nombre des mégacaryocytes est légèrement augmenté. L'aspect de la moelle est donc celui d'une agranulocytose avec forte réaction réticuloplasmocytaire. La possibilité d'une maladie de Kahler a été envisagée en raison d'une ascension concomitante considérable des gamma-globulines.

Un premier dosage des protides du sérum fournit les résultats suivants : sérine : 18,2 gr./1; globulines : 46, 8 gr./1; S/G = 0,39; cependant qu'une électrophorèse révèle que l'augmentation des globulines intéresse surtout la fraction gamma-globulinique qui représente 45 % des protides totaux; les examens ultérieurs vont montrer parallèlement à la régression de la plasmocytose, une diminution progressive des gamma-globulines. D'autre part, l'examen radiographique du squelette est négatif. L'hypothèse d'un myélome est abandonnée.

Le 16 juillet, la température atteint 40 degrés. Le malade est prostré.

Les lésions locales se limitent à un placard noir, circonscrit, légèrement déprimé, à la périphérie duquel se creuse un sillon d'élimination.

Du 15 au 23 juillet, le traitement comporte quotidiennement 8.000.000 d'unités de pénicilline 2 gr. d'érythromycine et 0,50 gr. de terramycine intra-veineuse. A partir du 16 et jusqu'au 31 juillet, le malade recevra en plus 5 comprimés par jour de cortancyl. Il subit des transfusions quotidiennes. Le 19, le chiffre des globules blancs est de 10.000 dont 58 % de polynucléaires. Le 21, l'examen anatomopathologique d'un prélèvement médullaire montre une moelle en pleine réaction érythromyéloïde avec prédominance des formes jeunes, myéloblastes et promyélocytes. Il persiste une certaine plasmocytose et quelques hémohistioblastes. Il s'agit d'une image de régénération avec hyperactivité.

Le 23 juillet, on assiste à la chute de l'escarre à la partie supéro-interne de la cuisse gauche. L'état général est très amélioré. Le nombre de leucocytes est de 17.400/mm3, avec 63 % de polynucléaires. On diminue progressivement les doses du traitement. L'examen bactériologique du liquide des phlyctènes révèle la présence de staphylocoques blancs, sensibles à l'érythromycine, mais pénicillino-résistants. Le traitement est poursuivi.

Le 27 juillet, on dénombre encore 10.000 leucocytes par mm3, mais le taux des polynucléaires est de 76 %. Du 31 juillet au 19 août, le traitement se résume à 1,5 gr. d'érythromycine par jour.

Désormais, le seul vestige de la maladie est la plaie de la cuisse gauche qui guérira à la suite de greffes.

Le malade quitte l'hôpital en parfait état de guérison, le 8 septembre, et meurt subitement à son domicile, à la suite de phénomènes douloureux rappelant l'épisode initial. Il n'a pas été fait d'autopsie.

En résumé, au cours d'un traitement parentéral à la Phénylbutazone, est apparu un syndrome agranulocytaire accom-

pagné d'une plasmocytose importante mais passagère, de manifestations infectieuses graves et d'une dermite extensive avec nécrose consécutive circonscrite de la région inguinale gauche.

L'hormonothérapie a permis d'obtenir, en quelques jours, malgré un pronostic presque désespéré, la guérison de l'agranulocytose.

L'agranulocytose consécutive à la prise de phénylbutazone n'est pas un fait nouveau. Plus d'une trentaine de cas en ont déjà été publiés dans la littérature mondiale. Cette observation, cependant, semble devoir appeler plusieurs ordres de commentaires.

Nous envisagerons successivement :

1. L'accident local.
2. Le syndrome agranulocytaire.
3. La plasmocytose.
4. L'intérêt de la thérapeutique hormonale.

II

L'ACCIDENT LOCAL

Le phénomène le plus curieux présenté par le malade de Monsieur le Professeur Agrégé LENG-LEVY, est certainement la nécrose gangréneuse aseptique de la fesse, de la région inguinale et de la face interne de la cuisse gauches.

Nous rappelons brièvement les faits : Au cours d'un traitement parentéral par la butazolidine chez un homme de 50 ans, apparaît brusquement après la deuxième injection, une violente douleur locale. 24 heures plus tard, apparaît un placard de dermite extensive,douloureux, limité par un bourrelet et étalé du flanc gauche au genou. Cette dermite régresse pour ne laisser subsister qu'une escarre noirâtre de la face interne de la cuisse gauche, circonscrite par un sillon d'élimination et dont la chute découvre une plaie où les muscles de la loge interne de la cuisse apparaissent comme disséqués. Une aortographie projetée chez ce malade n'a pas été réalisée, étant donné la gravité de son état. Les conditions de son décès ont justifié les craintes qui avaient fait renoncer à cet examen.

Aucun accident semblable n'a jamais été imputé à la butazolidine.

Nous avons recherché tous les accidents locaux publiés dans la littérature et attribués aux injections de Butazolidine ou d'Irgapyrine (Phénylbutazone + Pyramidon), ainsi que les lésions tissulaires et vasculaires constatées à la suite de traitements oraux par la phénylbutazone dans quelques rares cas.

I. - COMPLICATIONS DU TRAITEMENT PARENTERAL

1. Les accidents tissulaires.

Des infiltrations douloureuses et des indurations fibreuses ou cicatricielles ont été constatées lors des injections intra-musculaires d'Irgapyrine et sont apparues malgré les précautions observées. Elles disparaîssent en 3 semaines (Gsell et Muller, Kuipers, Belart).

Kuipers a observé chez 5 malades adipeux, de gros infiltrats au lieu d'injection de l'irgapyrine qui avaient évolué vers une nécrose aseptique justiciable de ponctions ou d'incisions. Belart constate que l'irgapyrine fortement concentrée provoque des nécroses locales et affirme que, lorsque ces nécroses concernent le tissu musculaire, elles ne mènent en dehors des douleurs, qu'à des cicatrices. Les nécroses du tissu adipeux se vident parfois en abcès stériles.

Les suppurations septiques affectant gravement l'état général ne sont pas rares et seraient beaucoup plus fréquentes consécutives à des injections d'irgapyrine qu'à celles d'aucun autre médicament qui, moins concentré, lèse moins les tissus.

Enfin, de Sèze et Levernieux, qui ont enregistré 4 abcès sur environ 3.000 injections intra-musculaires de phénylbutazone, les classent parmi les accidents relativement rares.

2. Les accidents vasculaires.

Les accidents vasculaires concernent essentiellement les veines et ne se reproduisent qu'après des injections intra-veineuses répétées.

L'injection de phénylbutazone enflamme parfois la paroi de la veine, créant une sclérose qui peut interdire la poursuite du traitement par cette voie. De Sèze et Levernieux ont constaté une réaction veineuse inflammatoire et douloureuse chez 7 malades sur 550. Gsell et Muller ont noté 2 fois des

thromboses veineuses du pli du coude dont les cordons douloureux ont pu être palpés pendant 2 mois.

Les mêmes auteurs font état d'hémorragies locales qui peuvent se produire au lieu d'injection, 2 heures à 48 heures après celle-ci; elles sont en général massives et vraisemblablement dues à des nécroses vasculaires.

2. Les accidents nerveux.

Des paralysies sciatiques irréversibles ont été signalées par Belart. La cause de ces atteintes ne lui semble pas être exclusivement une injection intratronculaire, mais bien plutôt une diffusion du médicament jusqu'au nerf.

II. - LES MODIFICATIONS TISSULAIRES ET VASCULAIRES CONSTATEES AU COURS DES TRAITEMENTS ORAUX PAR LA PHENYLBUTAZONE

Nous avons trouvé dans 4 observations seulement, des comptes rendus d'autopsie faisant état de modifications anatomo-pathologique apparemment suscitées par la phénylbutazone.

Dans un cas de décès par agranulocytose publié par Steinberg, l'examen nécropsique montrait des infiltrations cellulaires cardiaques du type histiocytaire dont la topographie dépendait étroitement de la répartition des branches de l'artère coronaire, ainsi que des zones de nécrose, et une vascularite aiguë du myocarde. Les mêmes lésions semblent se retrouver dans le cas publié par Nathan, où sont énumérés une dégénérescence des vaisseaux du cœur, des foyers de nécrose du myocarde et une infiltration lymphocytaire et macrophagique du cœur et de presque tous les viscères, ainsi que dans celui d'O'Brien et Storey, qui ont constaté une infiltration histiocytaire et lymphocytaire de quelques artérioles et veinules du

péricarde et du myocarde et des foyers granulomateux miliaires ou submiliaires disséminés dans le cœur, les viscères et de nombreux muscles.

Tous ces auteurs attribuent les lésions constatées dans les viscères et dans les parois vasculaires, à une sensibilisation au médicament, dans laquelle, ils voient la cause des décès.

III. - L'ACCIDENT LOCAL DU MALADE

Tous les accidents locaux, connus jusqu'ici, consécutifs à l'emploi de phénylbutazone injectable pure ou associée, à l'exception des paralysies sciatiques, n'intéressent que le territoire même où a été pratiquée l'injection. Il n'en était pas ainsi chez M. Bl... où la nécrose consécutive à l'injection de phénylbutazone siégeait à la face interne de la cuisse gauche, donc à distance du lieu d'injection.

L'évolution peut être schématiquement divisée en 3 étapes :

1. Un stade initial, suivant de très près l'injection, de douleur précoce et de tension douloureuse de la fesse.

2. Un stade intermédiaire d'exanthème et de tuméfaction.

3. Un stade terminal de nécrose.

Ces trois phases successives sont celles d'un accident souvent rencontré dans la thérapeutique bismuthique des maladies vénériennes, la dermite livédoïde nécrosante et gangréneuse de Nicolaü.

Son mécanisme est celui d'une embolie artérielle génératrice d'ischémie avec nécrose consécutive.

L'identité des manifestations cliniques locales et de leur évolution chez le malade avec celles de la dermite de Nicolaü nous amène à invoquer chez lui, une pathogénie identique; d'autant plus, que cette dermite n'est pas particulière à la bismuthothérapie, mais a pu être constatée à la suite d'injections médicamenteuses très diverses, notamment de produits mercuriels, d'huile camphrée et de gluconate de calcium; elle appa-

raît parfois spontanément chez des malades artérioscléreux (Weissenbach et Le Baron). Il existerait cependant un terrain vasculaire favorisant à l'apparition de cette dermite et certaines observations viennent à l'appui de cette hypothèse (Gravier, Tourniaire et Bourret).

« Si, écrivent Weissenbach et Le Baron, la pathogénie classique de la dermite livédoïde est celle d'une embolie médicamenteuse artérielle, l'artérite thrombosante entre, elle aussi, en jeu dans certains cas où la dermite est consécutive à l'injection de préparations solubles; mais dans les deux cas, la part du spasme vasculaire est importante, spasme favorisé par l'artériosclérose du sujet (terrain vasculaire de Tourniaire). »

Embolie ou thrombose ? Telle est la question qui se pose dans l'observation que nous avons décrite.

L'embolie n'est pas invraisemblable si l'on se souvient que la précipitation de la phénylbutazone, insoluble au pH tissulaire normal, est possible lors des injections intra-musculaires (Stormont). Dans ce cas, il serait pourtant difficile d'expliquer l'extrême diffusion des phénomènes emboliques superficiels dans un territoire où les vaisseaux sont richement anastomosés. Cette difficulté a été rencontrée à l'occasion de toutes les dermites livédoïdes particulièrement étendues.

Egalement vraisemblable apparaît l'hypothèse du rôle déterminant d'un spasme artériel; la nécrose étendue peut s'expliquer par l'importance du tronc artériel intéressé, sa topographie, parcellaire et non systématisée, par le jeu des anastomoses.

La thrombose est, comme nous l'avons vu précédemment, une conséquence relativement fréquente des injections intraveineuses de phénylbutazone. Ne serait-elle pas possible au niveau des artères ? Les anastomoses représenteraient alors autant de ponts permettant son extension. L'atteinte de la région des adducteurs chez M. Bl... plaide en faveur d'une atteinte de la fémorale profonde dont les collatérales sont anastomosées avec l'artère ischiatique, elle-même anastomosée avec

l'artère fessière. Une hypothèse possible est alors l'atteinte d'un rameau de la fessière supérieure au lieu d'injection et l'extension à l'ischiatique, puis à la fémorale profonde à la faveur d'anastomoses.

De telles suppositions ont déjà été émises dans certains cas de dermites livédoïdes bismuthiques étendues, intéressant des territoires vasculaires aussi divers que la fesse gauche, le nerf grand sciatique gauche, la région hémibalanique et le sillon balano-préputial droits (Gaté, Cuilleret et Chanial). J. Soutoul et M. Gruet ont publié d'autre part, un cas dramatique survenu chez un nourrisson noir de 15 mois, à la suite d'une injection intra-fessière d'un sulfamide injectable. Celle-ci a déterminé une gangrène sèche de l'ensemble du membre inférieur droit qui a nécessité l'amputation. Ils suggèrent l'hypothèse d'une atteinte des vaisseaux iliaques à travers la grande échancrure sciatique (hypothèse vérifiée possible sur le cadavre d'un nourrisson avec une aiguille de 6 cm.), ou plus simplement, un spasme ou une thrombose extensive progressant rapidement par anastomoses à partir des vaisseaux fessiers ou ischiatiques. Malheureusement, le nombre de telles observations n'est pas assez élevé pour permettre de trancher le problème pathogénique d'une manière indiscutable.

L'hypothèse d'un pathogénie thrombo-embolique de notre accident permettrait d'expliquer l'apparition des paralysies sciatiques signalées par Belart, c'est-à-dire de considérer celles-ci comme des paralysies sciatiques satellites de phénomènes emboliques locaux, analogues à celles des dermites livédoïdes bismuthiques (Gaté, Cuilleret et Chanial) et ainsi expliquées par Weissenbach et Le Baron.

L'hémorragie locale est comptée parmi les signes annonciateurs de la dermite livédoïde; de telles hémorragies ont été imputées à la phénylbutazone.

Selon Weissenbach et Le Baron, certaines formes de dermite livédoïde sont sans doute méconnues, la douleur et le gonflement étant attribués à l'atteinte d'un rameau nerveux et

à la constitution d'un hématome fessier par blessure veineuse. Il nous est donc permis de supposer qu'une partie des accidents locaux signalés jusqu'ici dans la littérature et décrits au paragraphe I, ne sont en réalité que les conséquences à peine ébauchées, d'une atteinte artérielle.

Pour terminer cette liste d'arguments, nous ajouterons que si l'on a pu incriminer dans la dermite livédoïde un terrain vasculaire favorisant, celui-ci peut soit être antérieur à la thérapeutique butazolidinique, soit créée par elle, si nous considérons dans ce sens les lésions vasculaires d'origine allergique citées plus haut parmi les accidents de la thérapeutique orale.

Tels sont les faits qui nous permettent d'étayer l'idée d'une pathogénie thrombo-embolique. En l'absence de preuves formelles, nous nous garderons d'être categoriques.

Quoi qu'il en soit, le cas qu'il nous a été permis d'étudier, semble bien être le premier du genre qui puisse être mis en rapport avec la phénylbutazone.

III

GENERALITES SUR LES AGRANULOCYTOSES DUES A LA PHENYLBUTAZONE

L'agranulocytose du malade, dont l'étiologie ne saurait étonner, puisque les syndromes agranulocytaires dus à la phénylbutazone ont suivi de peu l'emploi de ce médicament, justifiant ainsi les craintes que sa parenté chimique avec le pyramidon ont fait naître.

Elle présente cependant quelques particularités intéressantes, à savoir : la faible dose ayant suffi à la déclencher lors d'un premier traitement et l'apparition d'une plasmocytose importante mais transitoire.

Les premières agranulocytoses dues à la phénylbutazone sont apparues en 1952, l'année même où Moeschlin a réussi, dans le cas particulier du pyramidon, la démonstration expérimentale de la nature allergique de l'agranulocytose déclenchée par ce médicament. Il a établi indiscutablement une partie de son mécanisme. La recherche des faits cliniques et des données de laboratoire qui permettraient d'attribuer à la phénylbutazone un mode d'action leucopéniante identique à celui du pyramidon nous semble donc avoir quelque importance.

En effet, si la plupart des auteurs, faute d'une preuve expérimentale, considèrent sans certitude les agranulocytoses apparues après une cure de phénylbutazone comme relevant d'une allergie médicamenteuse, rares sont les observations qui fournissent des arguments de valeur. Nous verrons au Ve chapitre de cet ouvrage quels sont ceux qui nous permettent de ranger le cas que nous avons décrit dans les agranulocytoses allergiques médicamenteuses.

Il importe, auparavant, de dégager les traits communs aux agranulocytoses médicamenteuses imputées à la phénylbuta-

zone, puis de procéder à l'exposé des mécanismes invoqués par Moeschlin et Miescher dans celles attribuées au pyramidon.

LES AGRANULOCYTOSES

Dès 1954, une étude d'ensemble de Gsell portait sur 29 cas d'agranulocytoses dues à ce médicament. Cinq nouvelles observations ont été publiées depuis, en France, en Belgique et dans les pays anglo-saxons. 35 cas au total sont ainsi parvenus à notre connaissance. Nous n'avons pu nous procurer que 31 observations. Le matériel sur lequel porte notre étude comprend 32 cas au total, si nous y comptons l'observation qui a motivé cette thèse.

Nous suivrons ici un plan qui nous a été suggéré par une étude de Philippe François, et que nous avons légèrement modifié

1. - **L'âge.**

L'âge habituel des sujets atteints varie de 24 à 74 ans, avec une fréquence plus grande entre 40 et 60 ans.

Les agranulocytoses étant en partie commandées par la maladie qui a justifié l'emploi de la phénylbutazone, l'absence d'agranulocytoses avant l'âge de 20 ans n'est d'aucune importance.

2. - **Le sexe.**

Il est généralement admis que l'agranulocytose est plus fréquente chez la femme. Sur 31 cas dont le sexe a été précisé, nous relevons 24 femmes, soit une proportion de 77,4 %.

Cette prédominance féminine serait sans rapport avec l'existence plus fréquente chez les femmes d'affections justiciables de phénylbutazone.

3. - **Le moment d'apparition.**

Au cours des traitements continus institués pour la première fois, l'agranulocytose survient le plus souvent après des doses importantes du médicament et après plusieurs semaines. Il existe cependant quelques observations où, les doses étant modérées et de l'ordre de 2 à 6 gr., on voit apparaître l'agranulocytose après 8 ou 10 jours, ou parfois dans un délai un peu plus long et équivalent à une quinzaine ou une vingtaine de jours (7, 11, 32, 35).

Lorsque l'accident est survenu au cours d'un 2e traitement, des doses moins importantes ont pu provoquer l'agranulocytose. Il s'agit soit d'une dose qui correspond encore à un traitement de 8 à 15 jours (11), soit d'une dose relativement peu importante (32).

Mais il ne s'agit en aucun cas, d'une dose infime, équivalente au 1/10 ou au 1/20 de la dose quotidienne, comme dans le cas du pyramidon (0,20 g.).

Médicament	Dose moyenne en gr.	Dose minima en gr.	Dose maxima en gr.	Doses thérapeutiques quotid.
Phénylbutazone ...	17	2	env. 200	0,4-0,8
Pyramidon	34	1,2	320	2-4

Doses de Phénylbutazone et de Pyramidon nécessaires pour déterminer une agranulocytose lors d'un premier traitement.

On retrouve parfois dans le passé de ces malades, une intolérance médicamenteuse à d'autres produits (sels d'or). Nous l'avons trouvée 3 fois sur 32.

4. - **Signes cliniques.**

Il est fréquent que des symptômes cliniques attirent l'attention et fassent découvrir une leucopénie qui s'installe. Ce sont des frissons, une élévation de température, une asthénie à peu près constante, des nausées, des vomissements ou des malaises, parfois des douleurs épigastriques ou une sensation douloureuse de tension abdominale. Dans 1/3 des cas environ, survient un rash cutané. La dysphagie qui ne tarde pas à apparaître est le plus constant de tous ces signes. L'angine est variable dans son intensité et peut s'accompagner d'adénopathies cervicales bilatérales douloureuses. Elle peut manquer. Parfois, une stomatite douloureuse ou non, ulcéreuse ou non, en tient lieu.

Une complication que l'on dit assez fréquente est l'ictère (9, 45, 55). Nous l'avons trouvée dans 3 observations sur 32. Sa durée est courte et n'excède pas 15 jours. Il est sans gravité.

5. - **Hématologie.**

L'agranulocytose est totale dans 11 cas (1, 5, 9, 11, 26, 27, 32, 41, 45, 55, 56), quasiment totale dans 10 autres (6, 13, 23, 25, 30, 35, 61). Dans cinq observations, les chiffres ne nous ont pas été communiqués. Dans les 5 observations restantes, il ne s'agit que de leucopénies importantes.

Dans 12 cas, nous avons noté une lymphopénie plus ou moins importante, dans d'autres, par contre, la lymphocytose atteint le double de la normale en valeur absolue.

Dans 3 observations, apparaît une éosinophilie légère; le chiffre des éosinophiles reste inférieur au double de la norme. L'observation de Brandwein est la seule à citer une éosinophilie de 14 %. Dans l'observation de Werblow et Neber, une faible éosinophilie a précédé l'agranulocytose.

Une plasmocytose sanguine est mentionnée dans 4 observations (1, 31, 32, 61). Les taux sont compris entre 1 et 8 %. vationsw. Les taux vont de 1 à 8 %.

Selon Philippe François, les quelques anémies constatées

dans les agranulocytoses médicamenteuses sont soit antérieures au traitement, soit le fait de phénomènes infectieux compliquant l'agranulocytose. Cependant, la phénylbutazone peut exercer sur la lignée rouge une action dépressive qui lui est propre et même déterminer une importante anémie (Léonard).

Elle abaisse fréquemment le taux d'hémoglobine et provoque souvent une diminution des plaquettes.

La moelle sternale a été examinée chez 15 malades, y compris celui de Monsieur le Professeur Agregé Leng-Levy. Elle a présenté dans tous les cas un arrêt de mâturation à des stades divers, avec disparition rapide des éléments myéloïdes et parfois une faible densité cellulaire (1, 5, 6, 11, 13, 23, 26, 27, 32, 33, 54, 55, 60, 61).

Jamais, elle ne s'est révélée exclusivement graisseuse ou réticulaire. Il s'agirait de dépressions médullaires dues a un processus allergique (Gsell).

6. - **Evolution et Pronostic.**

La durée de l'agranulocytose n'est pas toujours précisée, les examens étant plus ou moins espacés; elle peut être brève et ne pas dépasser 4 jours.

Le temps qui s'écoule entre la réapparition de quelques granulocytes jeunes et adultes dans le sang périphérique et la normalisation de la granulocytose sanguine est compris entre le 4e et le 7e jours dans 12 cas, et s'étend au-delà du 7e et jusqu'au 20e dans 5 cas. Dans les autres cas, ou bien les données sont insuffisantes pour permettre de le déterminer, ou une issue fatale rend cette recherche inutile.

23 agranulocytoses sur 32 ont abouti à une guérison durable. Il semble que la guérison est d'autant plus rapide que le stade où prédomine l'arrêt de maturation est plus avancé.

9 décès signalés après agranulocytose à la phénylbutazone constituent une proportion de 28 %, que l'on peut ramener à 25 %, si l'on tient compte du fait que le décès du malade de

Monsieur le Professeur Agrégé Leng-Lévy n'est pas imputable à l'agranulocytose elle-même.

Parmi les 8 décès restants, 7 sont dus à une infection pneumonique ou broncho-pneumonique antibio-résistante et favorisée par l'agranulocytose (13, 34, 41, 45, 46, 54, 55). Le 8e (Dilling) est imputable à l'agranulocytose autant qu'à la présence (sur la paroi stomacale) de plus d'une centaine d'ulcérations gastriques.

7. - **Traitement.**

Il fera d'objet d'un chapitre spécial où sera discutée la valeur du traitement actuel, surtout de l'hormonothérapie.

8. - **Le Diagnostic.**

Le diagnostic de l'agranulocytose n'offre aucune difficulté.

C'est le diagnostic étiologique qui comporte ici le plus d'intérêt. Il doit apporter la certitude du rôle déclenchant de la phénylbutazone.

Ce diagnostic peut être soit précoce, soit rétrospectif.

— Précoce, il procède, par éliminations successives des médicaments réputés inoffensifs depuis fort longtemps, à l'isolement du ou des produits qui peuvent être à l'origine de tels accidents. Il ne fournit une certitude absolue que dans le cas où la phénylbutazone est le seul produit de ce genre compris dans le traitement.

— Rétrospectif, il est fondé sur la reproduction d'une granulopénie par administration du médicament suspect, seule méthode qui apporte une certitude absolue sur le rôle joué par le produit.

On sait que pour le pyramidon, une dose minime per os suffit à reproduire une granulopénie dans l'heure qui suit. Tel

n'est pas le cas de la phénylbutazone. Michotte et Maeyns ont eu recours à ce procédé chez un de leurs malades : il fallut 4 jours et une dose totale de 800 mg pour reproduire les phénomènes cliniques de l'agranulocytose. Toutefois, en l'absence de données sur l'état de la formule sanguine avant le 4e jour, cette expérience ne permet pas de rejeter la possibilité d'une action identique à celle du pyramidon.

La majorité des auteurs, établissant par éliminations une relation de cause à effet entre la phénylbutazone et l'agranulocytose, reculent devant cette 2e méthode diagnostique dont les conséquences sont imprévisibles.

IV

LE MECANISME DES IMMUNO-AGRANULOCYTOSES

L'agranulocytose a été l'objet de nombreuses recherches étio-pathogéniques qui ont permis de lui reconnaître des causes toxiques, allergiques ou inconnues.

Les agranulocytoses médicamenteuses ont été considérées pendant très longtemps comme les résultats d'atteintes toxiques primitives de la moelle.

On constatait cependant, dans certaines agranulocytoses, dues à des agents thérapeutiques tels que le pyramidon, des particularités que ne pouvait expliquer une conception aussi schématique.

En effet, le pyramidon étant connu depuis les travaux de Madison et Squier, en 1934, comme facteur possible d'agranulocytoses, on avait été frappé à ce propos, par 2 faits incompatibles avec une pathogénie toxique :

a) La rareté des accidents agranulocytaires, ce qui menait à supposer l'existence d'un terrain favorable;

b) La faiblesse de la dose déclenchante (0,20 gr.) dans certaines de ces agranulocytoses.

Moeschlin et Wagner, en 1952, mettaient en évidence, chez un sujet sensibilisé au pyramidon, un facteur leucoagglutinant dont la transfusion à un sujet normal provoquait une leucopénie de courte durée. Ces travaux étaient repris et confirmés par Miescher. Plus récemment, en 1955, Benhamou et ses collaborateurs ont rapporté l'observation d'une agranulocytose immunologique dont ils ont fait la preuve expérimentale en découvrant dans le sang la présence d'une leuco-agglutinine

iso- et hétérophile, active en présence de pyramidon. Ces auteurs obtenaient, en outre, chez la malade guérie, une réapparition transitoire de la leucopénie par absorption d'une dose minime de pyramidon.

Le terme d'immuno-agranulocytose médicamenteuse dérive de l'hypothèse que le pyramidon n'agit vraisemblablement sur les leucocytes qu'une fois lié à un substrat protéique et que la leucopénie n'est que le témoin d'un conflit antigène-anticorps.

Il convient d'insister avec Miescher sur la distinction entre :

1. - Immuno-agranulocytoses par apport d'antigène exogène où le leucocyte est atteint indirectement à la suite d'une réaction antigène-anticorps dans le sang;

et :

2. - Immuno-agranulocytoses proprement dites par présence d'auto-anticorps où le leucocyte, se comportant lui-même comme un antigène, est atteint directement.

Seules, les premières nous intéressent ici. Ce sont celles que Miescher dénomme encore « leucopénies allergiques médicamenteuses d'origine immunologiques ».

LE MECANISME

La notion primordiale est que primum movens des immuno-agranulocytoses allergiques médicamenteuses est la destruction périphérique des leucocytes. C'est celle-ci qui déterminera, par une sollicitation trop intense des centres granulopoïétiques une atteinte secondaire de la moelle.

Cette destruction périphérique a été démontrée par Moeschlin, dont nous reproduisons ici quelques arguments :

a) L'injection à un malade sensibilisé au pyramidon de 0,3 g. de ce médicament, provoque dans un délai de 1-3 heures, une baisse de leucocytes, alors que la durée de vie des leucocytes périphériques est d'environ 2 jours.

b) Cette leucopénie s'accompagne constamment d'une raréfaction des lymphocytes, phénomène difficilement explicable par une atteinte primitive de la moelle osseuse.

c) Le retour vers la normale, c'est-à-dire l'augmentation des leucocytes, est amorcée dans ce cas, 6 à 12 heures après l'injection, ce qui serait impossible en cas d'atteinte médullaire primitive, la durée d'élaboration des granulocytes au niveau de la moelle étant de 8 jours.

d) Un facteur destructeur de leucocytes appartenant aux globulines et agglutinant les leucocytes du sujet et ceux des sujets de même groupe sanguin, a pu être mis en évidence. Il s'agit d'un facteur de lyse leucocytaire, transmissible par transfusions, qui agit par agglutination massive des leucocytes et qui disparaît du sang après la guérison de l'agranulocytose.

e) La destruction des cellules agglutinées existe in vivo, car après transfusion de sang contenant le facteur leucolytique, on constate chez le receveur la disparition des polynucléaires à noyau segmenté et la réapparition de nouvelles formes jeunes à noyaux en bâtonnets, lorsque l'effet de cette transfusion a été compensé par la production médullaire de nouveaux leucocytes.

Le mécanisme de l'agranulocytose se ramène à une destruction périphérique. Le pyramidon se comporterait comme un haptène et ne pourrait agir au niveau du sang qu'une fois lié à un substrat protéïque. Le complexe protéïne-médicament se comporterait comme un antigène déclenchant la formation d'anticorps. Ceux-ci se fixent à la surface des leucocytes qui, mis en présence de l'antigène du sérum, sont agglutinés. L'agglutination aurait lieu en périphérie.

La destruction périphérique massive qui en résulte et qui se ferait au niveau des capillaires pulmonaires, exerce sur la

moelle osseuse, une sollicitation maxima qui peut, selon les cas, aboutir à l'hyperactivité ou à l'épuisement de la moelle osseuse.

D'après Moeschlin, la moelle passerait au cours de l'agranulocytose, par 4 stades successifs réversibles dont le 4e correspond à l'épuisement de la moelle et à une évolution clinique grave.

Le 1er stade est celui de la moelle après 2 à 4 heures; il est caractérisé par la disparition des granulocytes.

Le 2e stade se traduit par une hyperactivité de la moelle avec déviation à droite de la formule d'Arneth, une pléïocytose compensatrice où dominent les myélocytes mûrs et les métamyélocytes dont les nombres sont augmentés.

Au 3e stade, correspond une moelle où l'on constate la disparition des cellules souches mûres provoquée par une sollicitation exagérée. C'est une moelle à grands éléments basophiles (promyélocytes et myéloblastes) immatures, avec déviation à gauche de la formule d'Arneth.

Le 4e stade témoigne d'un surmenage de la moelle caractérisé par la disparition des cellules souches immâtures. Il ne subsiste qu'une moelle réticulaire, dans laquelle, on ne trouve que des cellules réticulaires, des érythroblastes et des mégacaryocytes.

Tous ces stades ont pu être reproduits chez le cobaye, à l'exception du 4e, les animaux ne survivant pas au-delà du 3e stade.

Tout en admettant le mécanisme décrit par Moeschlin, Miescher en expose une variante.

Frappé par l'apparition fugace et inconstante chez un même malade du facteur leucopéniant et par le fait que celui-ci n'existe pas, après ingestion de la drogue, chez tous les sujets

sensibles au pyramidon, il pense, par analogie avec le choc anaphylactique, que ce facteur n'est autre que le complexe antigène-anticorps. Ce dernier circule, en effet, pendant peu de temps dans le sang des animaux qui subissent un choc anaphylactique, se fixe sur les leucocytes et les plaquettes et est éliminé rapidement avec les éléments cellulaires du sang circulant. Ce facteur sérique est responsable d'une destruction leucocytaire. Les leucocytes agglutinés sont éliminés de la circulation et leur destruction a lieu surtout en périphérie.

Ainsi, « **dans les agranulocytoses anaphylactiques (allergiques médicamenteuses ou autres) la lésion leucocytaire est due soit à l'action du complexe antigène-anticorps (agglutinine fugace) sur les leucocytes, soit à l'action de l'antigène sur les anticorps fixés aux leucocytes.** » (Miescher).

V

DETERMINISME DES AGRANULOCYTOSES SUSCITEES PAR LA PHENYLBUTAZONE

Avant d'entreprendre la discussion des arguments qui plaident en faveur d'une pathogénie toxique ou immuno-allergique des agranulocytoses dues à la phénylbutazone, il convient d'exposer sommairement quelles ont été jusqu'ici les opinions professées à ce sujet.

Dès 1952, Moeschlin soutenait leur nature immunoallergique. Parmi les observations dont nous avons pris connaissance et dont les premières datent de 1952, 11 à peine ont donné lieu à des commentaires concernant le mécanisme pathogénique. Dans 5 d'entre elles, les auteurs invoquent une atteinte myélotoxique. Dans les 6 autres, l'hypothèse d'une sensibilisation au médicament est émise.

Crowther et Elgood, Steinberg et ses collaborateurs font état de modifications toxiques accentuées des polynucléaires au sein d'une moelle pauvre en cellules et d'anomalies de la majorité des éléments myéloïdes de la moelle, caractérisées par un aspect globuleux, à limites imprécises, du noyau et par la présence de granulations dans le cytoplasme.

Gsell, au contraire, à la suite d'une étude d'ensemble portant sur 29 cas d'agranulocytoses dues à la phénylbutazone, les considère comme de nature allergique.

« Cette conception, écrit-il, est soutenue non seulement par l'apparition de symptômes allergiques concomitants ou antérieurs, mais encore par l'examen de la moelle osseuse et par

la récupération rapide du sang circulant après l'arrêt de la médication dans les cas diagnostiqués précocément. Dans le même ordre d'idées, Michotte et Maeyns, Louyot et Collin font état de la faiblesse de la dose déclenchante et de l'apparition précoce de l'agranulocytose.

Avant d'aborder la contribution du laboratoire à cette controverse, il convient d'exposer dans quelle mesure les données cliniques appuient l'une ou l'autre des théories pathogéniques invoquées.

La phénylbutazone exerce-t-elle une action myélotoxique directe ?

La plupart des agranulocytoses qu'elle détermine sont d'apparition tardive. Elle peut provoquer chez de nombreux malades une leucopénie progressive « mais, précisent Louyot et Collin, il y a une différence profonde entre cette leucopénie transitoire rencontrée chez la presque totalité des malades et l'accident agranulocytaire brutal, inopiné, non fatalement précédé d'une leucopénie progressive, paraissant seulement le fait de quelques rares organismes privilégiés. »

La gravité de l'évolution et l'intervalle entre l'apparition de l'agranulocytose et la réapparition dans le sang de quelques éléments myéloïdes (10 % environ) semblent indépendants de la dose.

La mise en évidence de phénylbutazone dans les prélèvements médullaires n'a jamais été tentée. Il n'a pas été fait mention jusqu'ici, de lésions de nécrose toxique de la moelle.

Le bilan décevant et peu démonstratif de ce qui précède, s'il ne permet pas de nier catégoriquement la théorie myélotoxique, lui confère, tout au moins, un caractère plus que douteux.

Si l'on considère, en outre, les longues séries de traitements à doses souvent fortes effectuées chez de très nombreux malades, sans qu'on ait enregistré aucune agranulocytose, on

ne peut qu'admettre l'existence soit d'une prédisposition individuelle dont les caractéristiques sont encore inconnues, soit d'une sensibilisation comme semble le montrer le fait que l'agranulocytose apparaît parfois à la suite d'une 2e cure de phénylbutazone (Louyot et Collin).

Il importe donc d'énumérer les faits qui, dans ces agranulocytoses, témoignent d'un processus allergique :

1. - **Arguments cliniques.**

— Des adénopathies douloureuses sont mentionnées dans 5 observations (5, 23, 25, 30, 56).

— 11 malades ont présenté un rash érythémateux, généralisé ou non, précédant ou accompagnant l'agranulocytose (3, 7, 9, 26, 32, 34, 35, 55, 56, 60, 61).

L'aspect de ces exanthèmes est variable : morbilliforme, scarlatiniforme, maculeux, maculo-papuleux, ou même polymorphe et bulleux, selon les cas, tandis que chez un malade de Michotte et Maeyns, il a les caractères d'une éruption urticarienne. Ce dernier malade et celui de Werblow et Neber sont les seuls à avoir présenté un exanthème prurigineux.

L'observation de Jarvis mentionne la présence sur le bras gauche du sujet, de tuméfactions rouges et molles, rappelant l'érythème noueux.

Le fait que Michotte et Maeyns aient pu obtenir par administration à un malade guéri de son agranulocytose, d'une faible dose de phénylbutazone (0,8 gr.), la réapparition des phénomènes cliniques de ce syndrome est le dernier argument direct dont nous disposons. Il peut être rapproché de la constatation déjà mentionnée plus haut, que lors d'un 2e traitement à la phénylbutazone, de faibles doses suffisent à déclencher une agranulocytose, ce qui est parfois le cas lors d'une première cure.

2. - **Arguments hématologiques.**

— L'éosinophilie a déjà été considérée dans les généralités sur les agranulocytoses dues à la phénylbutazone. Elle ne mérite d'être mentionnée que chez un seul malade (6).

— On relève dans quelques observations, une plasmocytose sanguine transitoire (1, 31, 32, 61). Une augmentation du pourcentage des plasmocytes dans la moelle est retrouvée dans la plupart des myélogrammes.

Il est étonnant de constater qu'un seul auteur (Léonard) en ait jusqu'ici pressenti l'importance, les autres ne jugeant pas utile de la mentionner.

Cette plasmocytose qui constitue l'un des traits saillants de notre cas, fera l'objet d'un chapitre spécial. Il nous suffira de mentionner ici, que de Gennes et Marchal la considèrent comme le témoin d'un processus allergique.

— L'aspect de la moelle qui n'est jamais purement graisseuse ou réticulaire, aspect évoquant un arrêt de maturation, témoignerait d'un processus allergique (Gsell).

3. - **Arguments sérologiques.**

Seule, la mise en évidence dans le sang des malades, d'un facteur leucopéniant transmissible et actif chez les sujets du même groupe sanguin ou in vitro, susceptible également d'être reproduit par l'administration d'une faible dose de phénylbutazone peut assurer cette démonstration. C'est dans ce but qu'Eyquem et ses collaborateurs se sont livrés à une étude immunologique portant sur 55 malades atteints de divers types de rhumatismes inflammatoires et soumis à la phénylbutazone. Chez deux malades suivis avant, pendant et après le traitement par la seule phénylbutazone à doses modérées, ils ont observé l'apparition de leucoagglutinines. Chez deux autres malades soumis depuis quelques mois à cette thérapeutique, ils ont noté leur présence. Ces leucoagglutinines étaient décelables en l'absence de phénylbutazone, mais chez des malades en

cours de traitement et dans certains cas, l'activité de l'agglutinine était renforcée en présence du médicament.

Cette étude d'Eyquem semble être la seule contribution jusqu'à ce jour, que la sérologie ait apportée à la recherche du mécanisme leucopéniant déclenché par la phénylbutazone.

Insistons donc sur la nécessité de rechercher, à une plus grande échelle, et surtout chez les agranulocytaires, la présence de leucoagglutinines. Il serait souhaitable également que fussent reprises chez les sujets ayant présenté ou présentant une agranulocytose due à la phénylbutazone, les expériences dont Moeschlin et Wagner, Miescher, Benhamou et ses collaborateurs nous ont donné l'exemple.

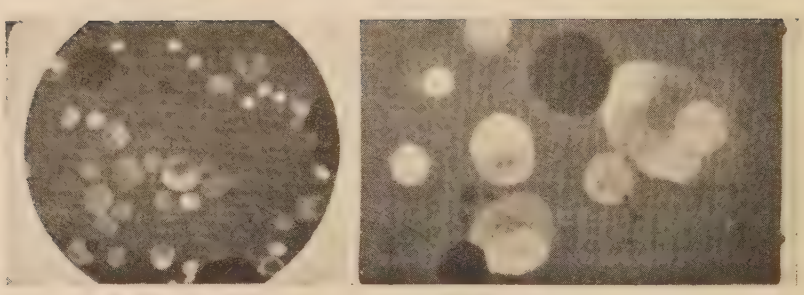
La démonstration d'un mécanisme immunoallergique des agranulocytoses dues à la phénylbutazone n'est encore qu'incomplète; seules, des investigations sérologiques plus poussées pourront résoudre ce problème.

LA PLASMOCYTOSE

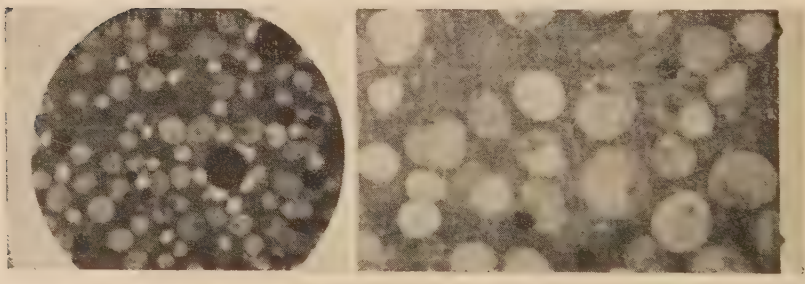
L'association observée chez le malade de Monsieur le Professeur Agrégé Leng-Lévy, d'une importance plasmocytose médullaire et d'une hyper-gamma-globulinémie a posé d'une manière aiguë le diagnostic d'une simple réaction plasmocytaire ou d'un myélome et mérite quelques commentaires. En effet, si la plasmocytose médullaire ou sanguine, au cours des agranulocytoses dues à la phénylbutazone, est retrouvée dans quelques observations, un seul auteur, Léonard, lui a accordé l'attention nécessaire et pose le problème de la relation entre la phenylbutazone administrée et cette prolifération plasmocytaire. Par ailleurs, des études récentes ont donné à ce phénomène toute sa signification.

Chez M. Bl..., un myélogramme pratiqué le 14 juillet 1956, en pleine aggravation clinique, montrait une intense réaction réticulo-plasmocytaire de la moelle osseuse. Les plasmocytes rencontrés sont à des stades très divers de leur maturation; les formes binucléées et les mitoses sont fréquentes. L'aspect général est en faveur d'une agranulocytose avec forte réaction réticulo-plasmocytaire, mais peut également évoquer une maladie de Kahler.

Le 21 juillet, la moelle était en pleine réaction érythromyéloïde, cependant que persistait une assez importante plasmocytose et quelques hémohistioblastes. Cette régénération médullaire avec hyperactivité a coïncidé avec une amélioration clinique; elle est suivie d'une ascension du nombre des leucocytes au-delà de la normale et d'une disparition de la plasmocytose. Le maximum de cette plasmocytose ayant coïncidé avec le chiffre minimum de la leucocytose au cours de la



Figures 1 et 2 : Photographie et détail d'un frottis de moelle, prélevé sur le malade de M. le Professeur Agrégé LENG-LEVY, en pleine réaction réticulo-plasmocytaire.



Figures 3 et 4 : Photographie et détail d'un frottis de moelle, obtenu après régression de la plasmocytose.

N.-B. — Ces clichés nous ont été obligeamment communiqués par leur auteur, Monsieur le Docteur Dupasquier, que nous tenons à remercier ici.

maladie et sa régression avec le retour à la normale du nombre des leucocytes, nous croyons être en droit de pouvoir supposer un déterminisme commun à l'agranulocytose et à la prolifération plasmocytaire.

Avant de préciser le sens de ce phénomène, nous citerons quelques cas d'agranulocytoses où une réaction plasmocytaire peut être attribuée à la phénylbutazone.

La littérature comporte 4 observations (Wood, Léonard, Louyot et Collin, Archer et Kantor) où des plasmocytoses sanguines allant de 1 % à 8 % ont été signalées.

Archer et Kantor, Etess et Jacobson ont noté des taux de plasmocytoses médullaires de 15 et 5 % respectivement. Léonard a pu observer dans un cas mortel d'anémie aplastique avec pancytopénie quasi-totale, une réaction réticulo-plasmocytaire très intense de la moelle osseuse.

Enfin, quelques auteurs (Steinberg et coll.) ont constaté, au niveau de certains viscères, des infiltrations parfois importantes de plasmocytes, à la suite d'accidents mortels consécutifs à des traitements par la phénylbutazone.

Quelle est la signification d'une telle prolifération plasmocytaire survenant au cours d'une agranulocytose ? Deux interprétations différentes en ont été données.

La plus ancienne y voit le témoin d'une atteinte toxique de la moelle. La réaction réticuloplasmocytaire constitue, en effet, selon Rohr, l'un des aspects de la moelle réticulaire privée de ses granulocytes et où apparaissent des plasmocytes en plus ou moins grand nombre. Elle annonce la mort à brève échéance et constitue une réponse démesurée, irréversible à l'agent d'agression.

La seconde interprétation, que nous empruntons à De Gennes et Marchal, est celle d'une réaction plasmocytaire d'origine allergique. « La plasmocytose, écrivent ces auteurs, est une manifestation allergique au même titre que l'éosinophilie. » Nous ne reproduisons ici, que les idées générales de leur article

Dès le début de ce siècle, Lobligeois, en 1901, et Paris, en 1903, consacraient leurs thèses à l'étude de la plasmocytose au cours des accidents sériques.

En 1946, French, étudiant les plasmocytoses survenues au cours des traitements sulfamidés, y voit les stigmates hématologiques d'une allergie médicamenteuse.

Faisant le point de tous les travaux antérieurs, de Gennes et Marchal insistent sur le caractère allergique de ces réactions et sur le fait que l'hyperglobulinémie n'a été que très rarement constatée au cours de ces plasmocytoses, surtout avec le contrôle de l'électrophorèse, et que jusqu'à présent, l'association d'une importante plasmocytose médullaire et d'une hyperglobulinémie demeure exceptionnelle.

Divers agents et états sensibilisants sont cités comme facteurs étiologiques de ces plasmocytoses d'accompagnement : facteurs chimiothérapiques et sérothérapiques, parasitoses, brucelloses, maladie de Bouillaud.

D'après Rohr, le pronostic inexorable est de règle en présence de telles réactions. De Gennes et Marchal, par contre, considèrent que la réaction plasmocytaire, si elle est intense et transitoire, marque une étape vers la restauration de la moelle. Elle serait un équivalent de l'éosinophilie considérée elle-même comme le témoin d'une réaction allergique au niveau de la moelle osseuse.

La confusion facile de ces réactions plasmocytaires avec un myélome a été à nouveau signalée par de Gennes et Marchal. Ils citent une observation de Robertson où la similitude morphologique est encore plus accusée, du fait que la radiographie a permis, au 6e mois de l'évolution, de constater une lésion ostéolytique sur chaque tibia, en plus des infiltrations plasmocytaires importantes classiques, découvertes à l'autopsie.

La distinction entre une simple similitude et une transformation ne devient donc nécessaire, au cours des agranulocytoses accompagnées de proliférations plasmocytaires, que dans les cas où l'évolution prolongée accorde à cette prolifé-

ration un délai suffisant pour déterminer à la fois un excès de globulines et un début d'ostéolyse (de Gennes et Marchal).

Quoi qu'il en soit, nous pensons que l'apparition d'une importante plasmocytose accompagnée d'hyperglobulinémie justifiait, chez le malade dont l'observation figure en tête de cet ouvrage, la prise en considération d'une possibilité de myélome, et cela, malgré la règle édictée par de Gennes et Marchal, selon laquelle lorsque l'allergie s'affirme à la faveur de plusieurs arguments cliniques et biologiques et lorsqu'elle commande à la fois l'agranulocytose et la plasmocytose, la prolifération des plasmocytes est essentiellement transitoire, à moins que les incitations antigéniques ne se répètent; règle qui ne saurait donner de garanties absolues.

Un phénomène qui pouvait faire prévoir chez ce malade le caractère allergique de la plasmocytose était l'apparition des plasmocytes dans une moelle dévastée, comme cela est le cas dans les agranulocytoses, alors que dans le myélome, ce sont tous les éléments médullaires qui entrent en hyperplasie, les plasmocytes n'y proliférant que progressivement (de Gennes et Marchal).

Ainsi, la plasmocytose observée chez ce malade semble devoir s'intégrer dans le cadre défini par de Gennes et Marchal.

PROPHYLAXIE ET TRAITEMENT

1. - Prophylaxie.

La grande majorité des observations d'agranulocytose apparues au cours d'un traitement par la phénylbutazone, ont donné lieu, en raison de la gravité de ces syndromes, à des considérations d'ordre prophylactique ayant trait aux contre-indications du médicament, aux problèmes suscités par les doses ou une discontinuité éventuelle du traitement, et enfin, à l'utilité des contrôles hématologiques au cours du traitement.

La connaissance et le respect des contre-indications sont essentielles dans la prophylaxie des accidents thérapeutiques.

Aux contre-indications habituelles de la phénylbutazone (troubles dyspeptiques divers, antécédents d'ulcère gastrique, troubles endocriniens, insuffisance cardiaque ou rénale, phénomènes thrombo-emboliques), il importe d'ajouter, en vue de la prévention de l'agranulocytose, les anomalies de l'hématopoïèse et la notion d'une sensibilisation antérieure à un quelconque médicament.

Pour Gsell, des antécédents de sensibilisation, même aux pyrazolés, ne constituent pas une contre-indication. Il préconise de tester le malade avant tout traitement par la phénylbutazone par administration de doses buccales faibles et progressives, toutes inférieures au gramme (0 g. 2, 0 g. 4, 0 g. 8).

D'après les travaux d'Eyquem et de ses collaborateurs, les thérapeutiques antérieures ou simultanées paraissent favoriser l'apparition de leucoagglutinines au cours du traitement par la phénylbutazone. Il conviendrait, par conséquent, d'éviter toute thérapeutique supplémentaire chez un malade soumis à ce médicament.

En ce qui concerne la posologie, si certains auteurs ont pu conseiller l'emploi de doses quotidiennes faibles, il est aujourd'hui à peu près établi que l'agranulocytose survient indépendamment de la valeur de ces doses et que même l'administration de petites doses n'élimine pas la possibilité de dyscrasies sanguines sévères. Quant aux doses totales administrées avant l'apparition des agranulocytoses, il est également impossible de trouver une relation quelconque entre leur importance et le déclenchement de la maladie.

Par contre, la discontinuité du traitement semble mériter quelque attention.

Il est nécessaire, selon Kersley et Mandel, d'éviter une administration intermittente comportant des périodes libres de 15 à 20 jours qui pourraient favoriser une sensibilisation. Quelques observations d'agranulocytoses font, en effet, état d'interruptions du traitement pendant quelques jours. Louyot et Collin déduisent des travaux de Moeschlin des considérations semblables; ainsi préconisent-ils des traitements relativement longs, les traitements courts exposant a la sensibilisation, et, en cas d'interruption du traitement, de ne le reprendre qu'après un intervalle court ou nettement allongé. La brièveté de l'intervalle de temps qui s'écoule entre l'interruption et la reprise du traitement, ne semble pas, en réalité, prévenir l'apparition d'une agranulocytose (observations de Dilling et de Brandwein).

Les contrôles hebdomadaires de la formule leucocytaire tiennent, de loin, la place la plus importante dans l'esprit des auteurs. Leur but est de déceler la moindre leucopénie qui constituerait une contre-indication. Cependant, la persistance pendant des semaines d'un aspect hématologique normal incite trop souvent à les abandonner. La mauvaise volonté des malades à la suite de quelques contrôles normaux et la notion qu'a le médecin de l'extrême rareté des agranulocytoses contribuent également à cette négligence. L'installation souvent brutale des agranulocytoses rend douteuse leur efficacité prophylactique.

Si bien, que certains auteurs concluent à leur inutilité. Ainsi font Kersley et Mandel, considérant que, même dans les cas où l'apparition de symptômes anormaux fait stopper la médication, ni le nombre des leucocytes, ni le pourcentage des granulocytes ne peuvent donner une indication de gravité et que le nombre de globules blancs peut amorcer ou continuer sa chute après l'arrêt de la phénylbutazone.

Entre ces deux positions extrêmes, on a suggéré de n'avoir recours à des contrôles hématologiques qu'après l'apparition d'un symptôme anormal, tel que la moindre fièvre, le moindre rash, la moindre gêne buccale ou pharyngée, auquel cas, ces examens seraient institués d'urgence, leur fréquence dépendant de la gravité de la leucopénie.

2. - **Traitement.**

Le traitement de la plupart des agranulocytoses médicamenteuses dues à la phénylbutazone, a été limité jusqu'ici, au traitement classique du syndrome agranulocytaire, c'est-à-dire aux transfusions et à l'antibiothérapie. Chez le malade de Monsieur le Professeur Agrégé Leng-Lévy et dans sept autres de ces agranulocytoses, il a été fait usage de l'hormonothérapie.

L'introduction des hormones (A.C.T.H., Cortisone, Cortancyl) dans la thérapeutique des agranulocytoses médicamenteuses est relativement récente et procède de deux ordres d'idées.

Sur le plan pratique, elle apparaît justifiée par l'effet stimulant de l'A.C.T.H. sur la moelle osseuse et la libération accrue de cellules sanguines qui en résulte.

Sur le plan théorique, elles est préconisée par les partisans d'une pathogénie immunoallergique des agranulocytoses médicamenteuses, l'A.C.T.H. et les hormones gluco-corticoïdes étant connues pour influencer favorablement les processus allergiques.

A l'appui de cette position théorique, Tischendorff et Müller énumèrent parmi les faits qui ont déterminé l'emploi de l'A.C.T.H. dans ce sens :

1. - Son effet antihistaminique dont témoigne le test de Thorn.
2. - L'effet gluco-corticoïde sur le métabolisme protidique avec inhibition des réactions immunologiques et diminution des gamma-globulines du sérum.

Selon ces auteurs, le mécanisme par lequel l'A.C.T.H. agit sur la réaction antigène-anticorps est encore inconnue. Le rôle de l'hormone serait soit de diminuer la production des anticorps, soit d'empêcher le rapprochement de l'antigène et de l'anticorps. Les expériences faites sur le lapin par Ed. Benhamou et ses collaborateurs semblent vérifier ce dernier mécanisme d'action

En présence d'une agranulocytose due au pyramidon, ils injectent à des lapins du sérum prélevé sur le malade. Ces injections provoquent dans les 20 minutes suivantes, une leucopénie qui a son maximum au bout de 40 minutes, alors que les injections de sérum humain normal ne provoquent aucune modification du taux des leucocytes.

L'injection préalable de cortisone freine indiscutablement la leucopénie chez les lapins qui ont reçu le sérum du malade, tandis que l'injection préalable d'A.C.T.H. empêche la leucopénie de se produire.

La leucoagglutinine iso- et hétérophile étant neutralisée par l'A.C.T.H. chez le lapin, les auteurs apportent ainsi la preuve d'une activité de cette hormone sur les anticorps circulants et démontrent l'action protectrice de la Cortisone et de l'A.C.T.H. vis-à-vis d'un agent leucopéniant, en l'occurrence, le pyramidon.

Si la pathologie expérimentale nous offre ainsi une première confirmation de l'efficacité de l'hormonothérapie, c'est à l'évolution clinique chez l'homme qu'il appartient d'en fournir les preuves définitives.

Pour apprécier la valeur de cette thérapeutique, il nous faut rechercher si elle répond aux deux impératifs suivants :

1. - Abaisser le taux de mortalité.
2. - Ecourter l'évolution de la maladie.

Sur les 32 agranulocytoses médicamenteuses dues à la phénylbutazone, dont nous avons pu étudier les observations, 6 ont été traitées par l'A.C.T.H. (5, 7, 30, 55, 56, 60), 2 autres cas étant traités, l'un par la Cortisone (Kiely et Stickney), l'autre par le Cortancyl (malade de Monsieur le Professeur Agrégé Leng-Lévy)

Sur 8 malades ayant ainsi bénéficié de l'hormonothérapie, un seul (Bershof) est décédé au cours de l'agranulocytose. L'issue fatale d'un autre de ces malades (cas de Monsieur le Professeur Agrégé Leng-Lévy) était due à des phénomènes vraisemblablement thrombo-emboliques, quelques semaines après guérison de son agranulocytose. Le taux de mortalité des agranulocytoses traitées par les hormones se limite ainsi à 12,5 %.

Des 24 agranulocytoses restantes, 6 se sont terminées par la mort. Le taux de mortalité est ainsi de 25 %, soit le double du précédent.

Si l'on peut considérer comme un signe de gravité l'absence totale de granulocytes dans le sang périphérique, signalons que sur 11 agranulocytoses totales, 5, dont un seul s'est terminé par la mort, ont été soumises à l'hormonothérapie, alors que deux décès ont grevé les 6 autres cas. Le premier impératif semble donc satisfait par l'évolution clinique.

Quant à savoir si l'hormonothérapie écourte la durée de la maladie, les 32 observations dont nous avons pris connaissance ne nous permettent pas de tirer des conclusions dans ce sens. Certains auteurs (François, Mansell et Coll.) y répondent par l'affirmative. Pour Tischendorff et Müller, ainsi que pour Rohwedder, les résultats obtenus jusqu'ici n'emportent pas les convictions.

Enfin, Louyot et ses Collaborateurs, attribuant à l'A.C.T.H. une action sensibilisante et considérant qu'elle a en commun avec la Cortisone un effet légèrement leucopéniant, déconseillent purement et simplement leur emploi dans les agranulocytoses.

En ce qui concerne le malade de Monsieur le Professeur Agrégé Leng-Lévy, nous pouvons dire que l'hormonothérapie a été très utile dans le traitement du syndrome infectieux et qu'elle a probablement joué un rôle capital dans le rétablissement de la fonction granulopoïétique.

CONCLUSIONS

I. Nous avons étudié l'observation d'un malade qui a présenté successivement à la suite d'un traitement par la Butazolidine n'ayant comporté que deux injections intramusculaires :

a) Un accident local grave qui a évolué cliniquement comme une dermite livédoïde et gangréneuse du type Nicolaü et dont l'aboutissement a été une gangrène intéressant principalement la face interne de la cuisse gauche.

b) Une agranulocytose accompagnée d'une importante plasmocytose médullaire avec hyper-gammaglobulinémie.

II. La dermite nécrosante présentée par ce malade est vraisemblablement la conséquence de phénomènes thromboemboliques dont la réalité n'a pas pu être vérifiée à l'autopsie, le malade étant décédé subitement en dehors de l'hôpital après guérison de son agranulocytose.

Aucun accident semblable n'a été signalé dans la littérature à la suite d'injections de Butazolidine ou d'Irgapyrine.

III. La plasmocytose médullaire dont l'intensité maxima a coïncidé avec celle de l'agranulocytose et qui a régressé en même temps qu'elle, est vraisemblablement le témoin d'une sensibilisation au médicament.

IV. L'étude de 31 observations d'agranulocytoses dues à la Phénylbutazone et publiées de 1952 à 1956 nous a permis de faire les constatations suivantes :

a) Elles atteignent avec prédilection les sujets de 40 à 70 ans, le plus souvent de sexe féminin.

b) Elles paraissent sans rapport avec les doses employées.

c) Leur symptomatologie est le plus souvent typique.

d) Les myélogrammes indiquent constamment un arrêt de maturation de la série granulocytaire et assez fréquemment une légère plasmocytose.

e) Le retour à la normale de la série granulocytaire est toujours amorcé avant le 10e jour de l'évolution.

f) Le taux de mortalité de ces agranulocytoses est environ de 25 %.

g) L'administration de Phénylbutazone après guérison peut entraîner des accidents.

V. Le mécanisme pathogénique des agranulocytoses suscitées par la Phénylbutazone est probablement de nature immuno-allergique et semblable à celui, décrit par Miescher, des agranulocytoses dues au pyramidon. Ces agranulocytoses seraient ainsi la conséquence d'une destruction périphérique des leucocytes par une leuco-agglutinine dont la présence a été révélée par des méthodes sérologiques dans quelques leucopénies consécutives à des traitements par la phénylbutazone.

VI. L'ACTH et la Cortisone semblent exercer un effet favorable sur l'évolution de ces agranulocytoses, en accélérant le retour vers la normale de la formule leucocytaire et en diminuant le taux de mortalité. Il apparaît donc indispensable d'adjoindre aux transfusions sanguines et à l'antibiothérapie l'administration de l'une ou l'autre de ces hormones.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

VU :

Le Doyen :
R. SIGALAS.

Le Président de Thèse
E. AUBERTIN

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Bordeaux, le 21 Mai 1957
le Recteur :
F. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

1. Archer (B.H.) and Kantor (M.G.). — Agranulocytosis with recovery following the use of phenylbutazone. *New York State J.M.* 1954 (2), *54*, p. 394-5.

2. Belart (W.). — Fragen aus der Praxis. *Deutsch Med. Wschr* - 1955, *80* (11), p. 392-395.

3. Belart (W.). — Toxicity of Phenylbutazone - *Lancet* L. 953, *265*, 1.153-4.

4. Benhamou (Ed.), Albou (A.) et Griguer (P.). — Agranulocytose par sensibilisation au pyramidon avec leucoagglutinine hétérophile. *Bul. et Mem. S.M.H.P.*, 1er juillet 1955 - p. 735-741

5. Bershof (E.) and Oxman (A.C.). — Agranulocytosis following use of phenylbutazone. *J.A.M.A.* 1953 - *151* (7) - p. 557-8.

6. Brandwein (S.). — Agranulocytosis following Phenylbutazone-therapy. *New-York State J. Med.* 1953, *53*, p. 1.577-8.

7. Breen (G.E.) and Edmond (R.T.D.). — Butazolidine. *Brit. M.J.* 1953 (1) - p. 991-2.

8. Brenner (D.) et Schindel (L.E.). — Observations sur le rapport entre les dérivés de l'amino-pyrine et l'agranulocytose. *Sang. Par.* 1954, *25* (9), 983-9.

9. Crowther (D.L.) and Elgood (F.R.M.). — Butazolidine. *Lancet* 1952 (2), *263*, 11, p. 829-830.

10. David-Chausse (M.F.). — La Phénylbutazone : indications, résultats, accidents. *J. Méd. Bordeaux* 1954 (1), *131*, 39-46.

11. Dilling (N.V.). — Fatal Agranulocytosis and gastric ulcerations due to phenylbutazone. *Lancet* 1953, *264*, p. 1.230-1.

12. Dudleyhart (F.), Wraith (D.G.) and Mansell (E.J.B.). — Agranulocytosis successfully treated with A.C.T.H. *Brit. M.J.* 1952 (1), p. 1.273-5.

13. Etess (D.A.) and Jacobson (A.). — Fatality due to agranulocytosis following use of phenylbutazone. *J.A.M.A.* 1953 - *151* (8) - p. 639-40.

14. Eyquem (A.), Jacqueline (F.), Saint-Paul (M.) et Labourdelles (F.). — Présence de leuco-agglutinines au cours des rhumatismes chroniques soumis à des thérapeutiques anti-inflammatoires. *Sem. Hôp. Arch. Biol. Méd.* 1955, *3*, B 141-5.

15. François (Ph.). — Sur les agranulocytoses médicamenteuses pures. *Sang. Par.* 1955, *26*, 920-33.

16. Frandji (Cl.). — Traitement par la phénylbutazone. Accidents observés. Thèse, Paris 1954.

17. Gaté (J.), Cuilleret (P.) et Chanial (G.). — Dermite livédoïde et paralysie sciatique consécutive à une injection de bismuth. *Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph.* 1936, n. 43, p. 1.346-7.

18. De Gennes (L.) et Marchal (G.). — La Plasmocytose et l'hyperglobulinémie dans les syndromes agranulocytaires. *Presse Méd.* 1954, *62* (45), p. 965-967.

19. Gonin (R.). — Dermite livédoïde et gangréneuse de Nicolaü (Embolia arterialis medicamentosa). *Dermatologica* 1948, *97*, n. 1-3, 52-56

20. Graviet, Tourniaire et Bourret. — Dermite livédoïde de la fesse droite, consécutive à une injection de muthiode. *Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph.* 1937, *44*, 525-527.

21. Gsell (O.). — Agranulocytosis Associated with Phenylbutazone Therapy. *Inter. Rec. Med. and G.P. Clinics* 1954, *167* (9), 483-8

22. Gsell (O.) et Muller (W.). — Parenterale Pyramidon-Pyrazolidintherapie von Rheumatisme und Infekten mittels Irgapyrin. *Schw. Med. Wschr.* 1950, *80*, 310-16.

23. Hinz (C.), Lamont Havers (R.W.), Cominsky (B.) and Gaines (L.M.). — Agranulocytosis following use of phenylbutazone. *J.A.M.A.* 1953, *151* (1), 38-39.

24. Jarrousse (B.). — Contribution à l'étude des plasmocytoses allergiques. Thèse, Paris, 1955.

25. Jarvis (D.A.). — Correspondance. *Lancet.* 1952 (2), *263*, p. 830.

26. Kersley (G.D.) et Mandel (L.). — Toxic effects of Phenylbutazone. *Lancet*, 1953, *264*, p. 1.046-7.

27. Kiely (J.M.) and Stickney (J.M.). — Agranulocytosis caused by phenylbutazone and 4 amino-antipyrine. *Proc. Staff. meet. Mayo Clinic* - 1953, *28* (12), p. 341-5.

28. Kindt (G.). — Kasvistischer Beitrag zur A.C.T.H. - behandlung der Agranulocytose. *Arztl. Wschr.* 1954, *9* (17), p. 396-8.

29. Kuipers (R.K.W.). — Expériences faites avec la phénylbutazone-aminopyrine et la phénylbutazone dans le traitement de la polyarthrite chronique évolutive. *Rev. du Rhumat.* 1954 - *XXI*, p. 313-319.

30. Kuzzel (W.C.), Schaffarzick (R.W), Naugler (W.E.), Gaudin (G.) and Mankle (E.A.). — Phenylbutazone. Further clinical evaluation. *Arch. Int. Med.* 1953, *92* (5), p. 646-661.

31. Léonard (J.C.). — Toxic effects of phenylbutazone with special reference to the disorders of the blood. *Brit. M.J.* 1953 (1), *4.823*, p. 1.311-13.

32. Louyot (P.), Collin (B.) et Petit (J.). — Agranulocytose après administration de Phénylbutazone. *Rev. du Rhumat.* 1955 (2), *XXII*, p. 145-9.

33. Loxton (G.E.), Levay (D.) et Wilson (P.). — Correspondance. *Lancet* 1952, *263*, p. 682.

34. Leopold (J.G.). — Medicolegal. Deaths due to Butazolidine. *Brit. M.J.* 1952 (2), p. 1.427.

35. Michotte (L.) et Maeyns (P.). — 2 cas d'Agranulocytose au Phénylbutazone. *Acta Physiother et Rheumat. Belg.* 1953-54 (8-9), p. 111-6

36. Miescher (P.). — Leucopénies et agranulocytoses d'origine immunologique. *Sang. Paris* 1955, *6* - p. 71-76.

37. Moeschlin (S.). — Granulocytopénie immunologique et agranulocytose (aspects cliniques). *Sang. Paris* 1955, *26* (1), 32-51.

38. Moeschlin (Sven). — Immunoleucopénies et immunoagranulocytoses. *Rev. Hématol.* 1953-8, p. 249-262.

39. Nassim (J.R.) et Pilkington (T.). — Toxic effects of Phenylbutazone. *Brit. Med. J.* 1953 (1), *4.823*, p. 1.310-1.

40. Nathan (D.A.), Meitus (H.L.), Capland (L.), Lev. (M.). — Death following phenylbutazone therapy Report of a case. *Ann. Int. Med.* 1953, *39*, 1.096.

41. Newns (G.R.). — Butazolidine. *Brit. M.J.* 1953 (1), *4.817*, p. 992.

42. O'Brien (D.F.) and Storey (G.). — Death from hypersensitivity to phenylbutazone. *Brit. M.J. 1954* (1), p. 792-4.

43. Perdrix (L.). — La Phénylbutazone. *Marseille Méd.* 1954, *91* (1), 307-316.

44. Pestel (M.). — La place et les indications de la phénylbutazone en thérapeutique quotidienne. *Rev. Prat.* 1954, *4* (32), 3.029-36.

45. Procter (J.D.) and Evans (R.G.). — Two cases of agranulocytosis. *Lancet* 1953, *264*, p. 1.047-8.

46. Rice (H.M.). — Death due to Butazolidine. *Lancet* 1953, *264*, p. 192.

47. Roger (H.) et Raybaud (A.). — A propos d'un cas d'érythème livédoïde post bismuthique de la fesse. *Marseille Méd.* 1934, *71* (1), p. 716-719.

48. Rohwedder (H.J.). — Agranulozytose bei einem dreijahrigen Madchen. *Arch. f. Kinderh* - 1954 (148), p. 271-6.

49. Sacchetti (C.) et Diena (F.). — Comportement de la moelle osseuse normale dans le plasma ou le sérum de malades atteints d'affections immuno-hématologiques. Sensibilité d'un test in vitro. *Sang. Par.* 1955, *26*, p. 822-5.

50. De Seze (S.) et Levernieux (J.). — Incidents et Accidents de la Phénylbutazone. *Bull. et Mém. S.M.H.P.* 1953, *69*, p. 389-92.

51. Siguier (F.), Zara (M.), Perles (L.) et Lagrue (G.). — Les accidents digestifs graves dus à la phénylbutazone. *Sem. Hôp. Paris* 1953, *29* (71), p. 3.659-66.

52. Simonin (R.) et Fau (J.). — Accident au cours du traitement d'une spondylarthrite ankylosante par la phénylbutazone. *Presse Méd.* 1954, *62* (73), p. 1.518.

53. Soutoul (J.) et Gruet (M.). — Gangrène massive du membre inférieur après une injection profonde médicamenteuse dans la fesse. *Bull. Méd. A.O.F.* (1), 1956 (1), p. 118-121.

54. Steel (S.J.) and Moffatt (M.B.). — Stevens-Jonson Syndrome and granulocytopenia after phenylbutazone. *Brit. M.J.* 1954 (1), p. 795.

55. Steinberg (Ch.-L.), Bohrod (M.-G.) and Roodenburg (A.I.). — Agranulocytosis following butazolidine therapy. *J.A.M.A.* 1953, *152* (1), p. 33-36.

56. Stifel (J.L.) and Burnheimer (J.C.). — Agranulocytosis following use of phenylbutazone. *J.A.M.A.* 1953, *151* (7), p. 555-6.

57. Stormont (R.T.). — New and non official remedies. *J.A.M.A.* 1954, *155* (17), p. 1.495.

58. Tischendorf (W.) et Muller (K.). — Die Wirkung des adrenokortikotropen Hormons (A.C.T.H.) bei erworbenen hamolytischen Anaemien, Agranulozytosen und lymphosarkomatosen Leukamien. *Deutsch Med. Wschr.* 1954, *79* (44), p. 1.622-27

59. Weissenbach (R.J.) et Le Baron (R.). — La dermite livédoïde de Nicolaü. *Rev. de Méd.* 1936, n. 9, p. 461-471.

60. Werblow (S.C.) and Neber (J.). — Agranulocytosis following use of Phenylbutazone. Report of a case. *J.A.M.A.* 1953, *151* (15), p. 1.286-8.

61. Wood (I.H.). — Fatal case of agranulocytosis following use of phenylbutazone. *Brit. M.J.* 1954 (1), p. 802.